

[Display without Links](#) | [Return to Results](#) **Display Page**

Display from WPINDEX

ANSWER 1

Title

Cosmetic contg. retinol palmitate and hexadecane cpd. - applied to dry, rough skin to stimulate mitosis in, and thickening of, the epidermis.

Derwent Class

A96 D21 E17

Inventor Name

SLEMER, E; VOSS, E

Patent Assignee

(FARB) BAYER AG

Patent Information

EP 343444	A	19891129 (198948)*	DE	7p	<--
R: AT BE CH DE ES FR IT LI NL					
DE 3817623	A	19891130 (198949)			
EP 343444	B	19920108 (199203)			<--
R: AT BE CH DE ES FR IT LI NL					
ES 2029362	T3	19920801 (199236)			

A61K007-48

Application Details

EP 343444 A EP 1989-108536 19890512; DE 3817623 A DE 1988-3817623 19880525; ES 2029362 T3
EP 1989-108536 19890512

Filing Details

ES 2029362 T3 Based on EP 343444

Priority Application Information

DE 1988-3817623 19880525

International Patent Classification

ICM A61K007-48

ICS A61K031-04; A61K047-00

Abstract

EP 343444 A UPAB: 19930923

Cosmetic compsn. in liq. at (semi)solid form contains, apart from usual carrier and/or auxiliaries, 1000-15000 I.V/g of retinol palmitate (I) and 0.01-1 wt. 3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecane (II).

Pref. the compsns. are oil-in-water or water-in-oil emulsions, aq. or oily sons, gels, sticks or aerosols, and (I) is 2000-5000 I.vg and (II) is 0.05-0.5 wt. %. Other components are antioxidants solvents, and waxes, fatty acids, alcohols, (opt. ethoxylated) esters, and ethers, lanolin, or its deriv.) silicone oils, emulsifiers, thickness, humectants, UV-filters, dyes, buffers, preservatives, and perfumes.

USE/ADVANTAGE - The compsns. are used topically to treat dry rough, skin when formulated with (II) a very much smaller dose of (I) (I) is required to stimulate epidermal mitosis and thickening. (I) is a vitamin A deriv.

0/0

BEST AVAILABLE COPY

Equivalent Abstract

EP 343444BUPAB: 19930923

Cosmetic preparation based on retinol palmitate in liquid, semi-solid or solid form, characterised in that, in addition to customary carriers and/or auxiliaries, it contains retinol palmitate in an amount of 1000 to 15000 I.U./g and 0.01 to 1% by weight of 3,7,11,15-tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecane.

Accession Number

1989-349547 [48] WPINDEX

Document Number, CPI

C1989-154874

Full-Text Options

STN Keep & Share

Search the Web

with



↑↑↑



⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 89108536.7

⑮ Int. Cl.4: A61K 7/48

⑯ Anmeldetag: 12.05.89

⑭ Priorität: 25.05.88 DE 3817623

⑯ Anmelder: BAYER AG

⑮ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
29.11.89 Patentblatt 89/48

D-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR IT LI NL

⑯ Erfinder: Siemer, Elisabeth, Dr.
Rochusweg 30
D-5300 Bonn(DE)
Erfinder: Voss, Eckart, Dr.
Johann-Janssen-Strasse 38
D-5090 Leverkusen 1(DE)

⑭ Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat

⑮ Es wird ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinolpalmitat (= Vitamin A-Palmitat) bereitgestellt.

Das neue Präparat ist dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen, Retinolpalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinopalmitat

Die Erfindung betrifft ein kosmetisches Präparat zur lokalen Anwendung auf Basis von Retinopalmitat (= Vitamin A-Palmitat).

Ein Mangel an Vitamin A äußert sich in trockener, rauher, verhornter Haut und Atrophie der Schweißdrüsen. Vitamin A (Retinol) wird deshalb seit langem in kosmetischen Mitteln zur Pflege bei trockener, schuppiger Altershaut empfohlen (siehe z.B. Reiss, F. und M. Campbell, *Dermatologica* 108, 121 (1961)).

Retinol übt neben seiner physiologischen Wirkung einen direkten pharmakologischen Effekt auf die Basalzellen der Haut aus. So wurde aufgrund wissenschaftlicher Untersuchungen nachgewiesen, daß bei topischer Anwendung von Retinolacetat die Mitoseaktivität der Haut um 30% gesteigert wurde. Ebenso konnte eine signifikante Verdickung der Epidermis nachgewiesen werden. Da auch die Enzymaktivität gesteigert wird, ist die Verwendung von Retinol besonders in Pflegepräparaten für die alternde Haut indiziert, da gerade zahlreiche Probleme der Altershaut durch die zu dünne Epidermis hervorgerufen werden.

Wegen der geringen Stabilität von Retinol werden in kosmetischen Präparaten meist Ester eingesetzt, vorzugsweise Retinolacetat und Retinopalmitat. Retinolacetat penetriert leichter in die Haut als das Palmitat, ist allerdings in Emulsionen weniger stabil (Erlemann, G.A., *Apotheker Journal*, 7(5), 28-38 (1985)).

Nach JANISTYN sind die in der Fachliteratur angegebenen unterschiedlichen Ergebnisse der Wirkung von Vitaminen nach deren topischer Applikation dadurch zu erklären, daß die Aufnahme der Vitamine durch die Haut trägerabhängig ist (Janistyn, H., *Handbuch der Kosmetika und Riechstoffe*, III. Band: Die Körperpflegemittel, S. 614, Heidelberg 1973). Dies wird durch die Aussagen der Deutschen Patentschrift DE 2609 575 C2 bestätigt, wonach die Mitosestimulierung der Haut durch Retinolacetat mittels Applikation in einer geeigneten Grundlage mit sehr viel niedrigeren Dosierungen erzielt werden kann als bei Anwendung des reinen Esters d.h. in Abwesenheit spezieller Zusatzstoffe.

Im Gegensatz zum Retinolacetat konnte in derselben Arbeit für Retinopalmitat keine Wirkungssteigerung nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Epidermisverdickung war nach dieser Arbeit auch durch Steigerung der Retinopalmitatkonzentration nicht möglich.

Dies bestätigt auch FLESCH, nach dem die zur Erhöhung der Epidermidicke erforderlichen Retinopalmitatdosen bei extrem hohen Werten von 50.000 bis 100.000 I.E./g liegen (FLESCH, P., *J. Invest Dermatol.* 19, 253 (1952)). Definition von I.E. (Internationale Einheit): 1 I.E. = 0,3 µg Retinol (Vitamin A).

Überraschenderweise wurde jetzt gefunden, daß in einer die Verbindung 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthaltenden Grundlage eine epidermale Mitosestimulierung und Epidermisverdickung schon mit sehr viel niedrigeren Retinopalmitatdosen erzielt werden kann.

Die Erfindung betrifft somit ein kosmetisches Präparat in flüssiger, halbfester oder fester Form, vorzugsweise bestehend aus einer Öl-in-Wasser- oder Wasser-in-Öl-Emulsion oder einer wässrigen oder öligen Lösung oder einem Gel oder einem Stift oder einem Aerosol als Grundlage, Retinopalmitat in einer Menge von 1.000 bis 15.000 I.E./g und 0,01 - 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße Präparat enthält das Retinopalmitat vorzugsweise in einer Konzentration von 2.000 bis 7.000 I.E./g, und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel enthält neben der o.a. Wirkstoffkombination üblicherweise in kosmetischen Mitteln eingesetzte Träger- und Hilfsstoffe, insbesondere Antioxidantien wie alpha-Tocopherol, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol u.a.

Zu den Träger- und Hilfsstoffen zählen desweiteren Lösungsmittel wie Wässer, Monoalkohole, niedrige Polyalkohole mit 1-6 Kohlenstoffatomen oder Mischungen davon, weiterhin Fettkörper, wie mineralische, tierische, oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin und - Derivate, Silikonöle.

Das erfindungsgemäße kosmetische Mittel kann auch Emulgatoren enthalten, wobei es sich um nichtionische, anionische, kationische oder amphotere Verbindungen handelt, z.B. Sterole, Polyol-Fettsäureester und -Fettalkoholether, Alkali- oder Triethanolaminsalze von Fettsäuren, Natriumcetylstearylulfat, Tetraacylammoniumhalogenide, Phospholipide.

Ferner können Verdickungsmittel im erfindungsgemäßen Mittel eingesetzt sein. Dazu zählen Polyacrylsäurederivate, Cellulosederivate, Bentonite, Xanthanderivate, Alginate, Guarumehl und Johannisbrotmehl.

Das erfindungsgemäße Präparat kann weitere in kosmetischen Mitteln übliche Stoffe enthalten. Dazu zählen Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümöle.

Als Feuchthaltemittel seien beispielhaft aufgeführt:

Niedrige Polyalkohole wie Glycerin, Propylenglykol, Butylenglykol, Sorbitol, des weiteren die 2-Pyrrolidon-5-Carbonsäure und ihr Natriumsalz, Milchsäure und ihre Salze, Harnstoff, Proteine und Protein-

derivate wie Collagen, des weiteren Hyaluronsäure u.a.

Als UV-Filter kommen vorzugsweise in Frage: Benzylidenkampferverbindungen, p-Aminobenzoësäure sowie ihre Derivate, Anthranilate, Cinnamate, Salicylate, Benzoxazol-Derivate; Benzophenonderivate, Dibenzoylmethanderivate, Benzotriazol-Derivate.

5 Insbesondere setzt man die folgenden Verbindungen als UV-Filter ein:

- 2-Ethoxyhexyl-p-(dimethylamino)-benzoat;
- 2-Ethylhexyl-p-methoxycinnamat;
- 3-Benzyliden-d,1-kampfer;
- 3-(4'-Methylbenzyliden)-d,1-kampfer;
- 10 Amyl-4-(dimethylamino)-benzoat;
- Homomenthylsalicylat;
- 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon;
- N-(2-Ethylhexyl)-4-(3'-methylidenkampfer)-benzolsulfonamid;
- N-(2-Ethylhexyl)-3-benzyliden-10-kampfersulfonamid, gegebenenfalls zusammen mit einer der folgenden
- 15 Verbindungen:
- 4-tert.-Butyl-4-methoxydibenzoylmethan;
- 5-Isopropyldibenzoylmethan;
- α -(2-Oxo-3-bornyliden)-toluol-4-sulfosäure und die Salze davon;
- α -(2-Oxo-3-bornyliden)-p-xylool-2-sulfosäure;
- 20 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfosäure;
- 4-[(2-Oxo-3-bornyliden)-methyl]-phenyltrimethylammoniummethysulfat;
- 1,4-Di-[sulfocamphorylmethyliden]-benzolsäure;
- 2-Phenylbenzimidazol-5-sulfosäure.

Als den erfundungsgemäßen kosmetischen Präparaten zuzusetzenden Farbstoffe seien beispielhaft 25 aufgeführt:

Farbe L Rot 4, Farbe C Grün 11, Farbe L Blau 3, Sicomet Gelborange 85, Sicomet Patentblau, Sicopharm Gelb 10.

Als Konservierungsmittel kommen vorzugsweise in Frage:

- 2,4-Hexadiensäure (Sorbinsäure und ihre Salze)
- 30 4-Hydroxybenzoësäure, ihre Salze und Ester,
- 3-Acetyl-6-methyl-2,4(3H)-pyrandion (Dehydracetsäure) und seine Salze
- 1,1-Methylen-bis-(3-(1-hydroxy-methyl-2,4-dioximidazolidin-5-yl)harnstoff)
- Imidazolidinylharnstoff
- 2-Phenoxy-ethanol
- 35 Benzylalkohol.

Das erfundungsgemäße kosmetische Mittel kann als Emulsion (Creme oder Milch), als wässrige oder ölige Lösung, als wässriges oder öliges Gel, als Stift oder auch als Aerosol vorliegen. Es kann zudem in jeder Form vorliegen, die für kosmetische Hautpflegemittel geeignet oder üblich ist. Die Darstellung erfolgt i.a. durch Mischen und Rühren der Komponenten, gegebenenfalls mit anschließendem Homogenisieren.

40 Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert, ohne daß dies einschränkenden Charakter haben soll.

Beispiel 1

45

50

55

O/W-Emulsion (Feuchtigkeitscreme)			
		(Angaben in g)	
5	I.	Polyoxyethylen-12-Cetylstearylalkohol Palmitin-/Stearinsäure-Mono/Diglyceride 2-Octyldodecanol Capryl-/Caprinsäuretriglycerid Paraffinöl, dickflüssig Retinopalmitat alpha-Tocopherol (Vitamin E) 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	3,0 8,0 10,0 5,0 4,0 500.000 I.E. 0,1 0,1
10	II.	Parfümöl	q.s.
15	III.	Glycerin	7,0
	IV.	Konservierungsmittel Wasser	q.s. ad 100,00

Herstellung:

20 Die Mischung I wird bei 75 °C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren lässt man auf 35 °C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und lässt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen.

25 Die gesamte Herstellung erfolgt unter Vakuum-Bedingungen, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

Beispiel 2

O/W-Emulsion (Körpermilch)			
		(Angaben in g)	
35	I.	Mono-, Di- u. Tri(alkyltetraglykolether)-o-phosphorsäureester Paraffinöl, dünnflüssig Isopropylpalmitat Jojobaöl Retinopalmitat Butylhydroxytoluol 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	3,0 3,0 3,0 5,0 500.000 I.E. 0,01 0,1
40	II.	Parfümöl	q.s.
45	III.	Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer Glycerin Konservierungsmittel Wasser	0,6 3,0 q.s. ad 100,0

50 Herstellung:

Die Bestandteile von I werden unter Rühren gemischt. Anschließend wird das Acrylamid/Na-acrylat-Copolymer II mit dem Ultra-Turrax gleichmäßig in der Mischung I suspendiert. Die Lösung III wird unter schnellem Rühren emulgiiert, dann wird die Emulsion homogenisiert.

55

Beispiel 3

W/O-Emulsion (Nachtcreme)			
		(Angabe in g)	
5	I.	Polyethylenglycol-1-Glycerol-Sorbitan-Isostearat Bienenwachs Lanolin Capryl-/Caprinsäuretriglycerid Perhydrosqualen Weizenkeimöl	10,0 3,0 3,0 11,0 11,0 3,0
10	II.	Retinolpalmitat Butylhydroxyanisol 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan	500.000 I.E. 0,01 0,1
15	III.	Parfümöl	q.s.
	IV.	Glycerin Konservierungsmittel Magnesiumsulfat Wasser	2,0 q.s. 0,7 ad 100,0

20 Herstellung:

Die Mischung I wird bei 75 °C zum Schmelzen gebracht und die auf die gleiche Temperatur erwärmte Lösung IV unter Rühren zugegeben. Unter weiterem Rühren und Homogenisieren lässt man auf 35 °C abkühlen, dann gibt man die Mischung II und das Parfümöl (III) hinzu, ergänzt mit Wasser auf 100 g und lässt unter weiterem Rühren auf Raumtemperatur abkühlen. Die gesamte Herstellung erfolgt in einer evakuierten Apparatur, um das Einarbeiten von Luft zu vermeiden.

30 Beispiel 4

W/O-Emulsion (Hautpflegemilch)			
		(Angaben in g)	
35	I.	Polyoxypropyle-1,5-polyoxyethylen-2,5-glycerol-Sorbitan-Hydroxystearat Polyoxypropyle(15)-stearylether/Cyclomethicone	6,0 6,0 12,0
	II.	Paraffin, dünnflüssig Retinolpalmitat	500.000 I.E. 0,1
40	III.	alpha-Tocopherol (Vitamin E)	0,1
	IV.	3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan Parfümöl Polyethylenglycol-Sorbitol Magnesiumsulfat Konservierungsmittel Wasser	0,1 q.s. 4,0 0,7 q.s. ad 100,0

Die Herstellung der W/O-Emulsion (Hautpflegemittel) erfolgt in Analogie zu den Angaben von Beispiel 1.

50 WIRKSAMKEITSVERGLEICH

55 1. Meßverfahren

Für jede Versuchsreihe werden 5 weiblichen Rhinomäusen (Alter 7-9 Wochen) täglich je 0,025 ml der Testlösung topisch appliziert. Die Versuchsdauer beträgt 9 Tage. Danach werden Zellschnitte von Biopsien

der behandelten Haut optisch vermessen und ausgewertet.

Zur Ergebnisbewertung werden einerseits der durchschnittliche Utrikulumumfang (U), andererseits die durchschnittliche Epidermisdicke herangezogen.

Folgende Versuchsreihen soll die Wirkung der erfindungsgemäßen Rezepturen verdeutlichen:

5

Versuchsreihe 1:

10

Gemisch aus	5000 I.E./g 0,1 Gew.-% 0,1 Gew.-%	Retinolpalmitat 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan (= Phytantriol) alpha-Tocopherol (= Vitamin E) in Laurinsäurehexylester
-------------	---	--

15

Versuchsbeispiel 2:

20

Gemisch aus	5000 I.E./g	Vitamin-A-Palmitat in Laurinsäurehexylester
-------------	-------------	---

Versuchsreihe 3: Laurinsäurehexylester als Placebo

25

Versuchsreihe 4: ohne Behandlung (O-Kontrolle).

2. Ergebnisse:

30

	Durchmesser U (nm)	%-Durchmesser U der Kontrolle	Wirksamkeit (in %)	Epidermis Dicke (nm)	Faktor der Zunahme der Epidermisdicke
Versuchsreihe 1	78	36	64	67	4,5
Versuchsreihe 2	120	55	45	49	3,3
Versuchsreihe 3	216	99	1	37	2,5
Kontrolle	218	100	0	15	1,0

40

Die erfindungsgemäße Rezeptur verringert somit die Utrikulumdurchmesser im Durchschnitt um 64% und erhöht die Epidermisdicke auf das 4,5 fache des Ausgangswertes, während die gleiche Wirkstoffmenge in neutraler Grundlage (Versuchsreihe 2) wesentlich geringere Verbesserungen und die Placeboreihe 3 nur sehr geringe Effekte aufweist.

45

Ansprüche

1. Kosmetisches Präparat auf Basis von Retinolpalmitat in flüssiger, halbfester oder fester Form, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Trägern und/oder Hilfsstoffen Retinolpalmitat in einer Menge von 1000 bis 15000 I.E./g und 0,01 bis 1 Gewichtsprozent 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxyhexadecan enthält.

2. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Öl-in-Wasser-Emulsion, Wasser-in-Öl-Emulsion, eine wäßrige oder ölige Lösung, ein Gel, einen Stift oder ein Aerosol handelt.

3. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es 2000 bis 5000 I.E./g Retinolpalmitat und 0,05 bis 0,5 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan enthält.

4. Kosmetisches Präparat gemäß Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Träger- und/oder Hilfsstoffe einen oder mehreren der folgenden Stoffe enthält: Antioxidantien, Lösungsmittel, mineralische, tierische oder pflanzliche Öle oder Wachse, Fettsäuren, Fettalkohole, Fettsäureester, Fettalkoholether, oxyethylierte Fettalkohole, Lanolin oder Lanolinderivate, Siliconöle, Emulgatoren, Verdickungsmittel, Feuchthaltemittel, UV-Filter, Farbstoffe, Puffersubstanzen, Konservierungsmittel und Parfümöl.

5 5. Verfahren zur Herstellung von kosmetischen Präparaten auf Basis von Retinolpalmitat, dadurch gekennzeichnet, daß man pro g des kosmetischen Präparates 1000 bis 15000 I.E. Retinol-palmitat und bezogen auf das kosmetische Präparat 0,01 bis 1 Gew.-% 3,7,11,15-Tetramethyl-1,2,3-trihydroxy-hexadecan mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen gegebenenfalls unter Rühren und/oder Homogenisieren
10 vermischt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.